

The invention concerns a material for bone implants. The material is made of a polymer having a porous structure which is impregnated with an anti biotic and which contains conditionally a silver sold.

BEST AVAILABLE COPY

⑮ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑮ Offenlegungsschrift
⑪ DE 31 10681 A1

⑮ Int. Cl. 3:
A61 K33/38
A 61 K 31/78
A 61 K 33/42

- ⑳ Aktenzeichen:
㉑ Anmeldetag:
㉒ Offenlegungstag:

P 31 10 681.1
19. 3. 81
30. 9. 82

Geheimhaltung

⑪ Anmelder:
Eitenmüller, Jürgen, Dr.med., 5024 Brauweiler, DE

⑫ Erfinder:
gleich Anmelder

⑤ Material für Knochenimplantate, Verfahren zu seiner Herstellung und seine Verwendung

Material für Knochenimplantate, insbesondere aus Polymethylmethacrylat, Polymethylmethacrylat-Methylacrylatcopolymeren oder Tricalciumphosphatkeramik mit makroporöser und makroporöser Struktur, welches ggf. mit einem Breitbandmikrobizid imprägniert ist und zusätzlich eine Silberverbindung enthält.
(31 10 681)

DE 31 10681 A1

DE 31 10681 A1

1981
VON KREISLER SCHÖNWALD EISHOLD FUES
VON KREISLER KELLER SELTING WERNER

3110681

Dr. med. Jürgen Eitanmüller
Römerstr. 27
5024 Brauweiler

PATENTANWÄLTE

Dr.-Ing. von Kreisler † 1973
Dr.-Ing. K. Schönwald, Köln
Dr.-Ing. K. W. Eishold, Bad Soden
Dr. J. F. Fues, Köln
Dipl.-Chem. Alek von Kreisler, Köln
Dipl.-Chem. Carola Keller, Köln
Dipl.-Ing. G. Selting, Köln
Dr. H.-K. Werner, Köln

DECHMANNHAUS AM HAUPTBAHNHOF
D-5000 KÖLN 1

W/LF 18. März 1981

Material für Knochenimplantate, Verfahren zu seiner Herstellung
und seine Verwendung

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Material für Knochenimplantate, insbesondere aus Polymethylmethacrylat, Polymethylmethacrylat-Methylacrylat-copolymeren oder Tricalciumphosphatkeramik mit mikroporöser und makroporöser Struktur, welches ggf. mit einem Breitbandmikrobizid imprägniert ist, dadurch gekennzeichnet, daß es zusätzlich eine Silberverbindung enthält.
2. Material gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Silberverbindung als Silbersalz homogen verteilt vorliegt oder in die Kristallstruktur des Tricalciumphosphats eingebaut ist.
3. Material gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß es aus einem bei ca. zwischen 950 und 1400°C gebranntem Gemisch aus 50 bis 90,5 Gewichtsteilen Tricalciumphosphat und 0,5 bis 50 Gewichtsteilen Silberphosphat besteht.

- 2 -

4. Material gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es aus 70 bis 90 Gewichtsteilen Polymethylmethacrylat oder einem Polymethylmethacrylat-Methylacrylatcopolymeren und 1 bis 30 Gewichtsteilen eines Silber-salzes besteht und mit einem niedermolekularen Antibiotikum getränkt ist.
5. Material gemäß Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß das geformte Material mit einem oder mehreren gewebeverträglichen, biologisch abbaubaren Polymerüberzügen versehen ist, welche die Freigabe des Mikrobiozids verlangsamen.
6. Verfahren zur Herstellung eines Materials für Knochenimplantate aus Tricalciumphosphatkeramik mit mikroporöser und makroporöser Struktur, welches ggf. mit einem Mikrobiozid imprägniert ist, dadurch gekennzeichnet, daß man das Tricalciumphosphatpulver vor dem Verformen mit einem Silbersalz und den Zusätzen zur Steuerung der Mikroporösität und Makroporösität homogen vermischt und dann in an sich bekannter Weise brennt.
7. Verfahren zur Herstellung eines Materials gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß man das Tricalciumphosphatpulver zusammen mit den Zusätzen granuliert und bei Temperaturen zwischen 950 und 1400°C, vorzugsweise um 1100°C brennt.
8. Verfahren zur Herstellung eines Materials gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß man das Tricalciumphosphatpulver zusammen mit den Zusätzen im Schlickerguß verformt und bei Temperaturen zwischen 950 und 1400°C, vorzugsweise um 1100°C brennt.
9. Verfahren zur Herstellung eines Materials gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Gemisch aus 50 bis 99,5 Gewichtsteilen Tricalciumphosphat und

19-03-81

3110681

- 3 -

0,5 bis 50 Gewichtsteilen Silberphosphat verwendet.

10. Verwendung eines Materials gemäß Ansprüchen 1 bis 5 als Überzug auf hochbelastbaren Endoprothesen.

- 5 Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Material für Implantate, welches zu den verschiedensten Zwecken verwendet werden kann und sich durch ausgezeichnete Langzeitverträglichkeit und langanhaltenden Schutz gegen Primär- und Sekundärinfektionen auszeichnet.

- 10 Als Material für Knochenimplantate haben sich insbesondere die völlig inerten Metalle, hochgeglühte Aluminiumoxide, aber auch Kunststoffe wie Polymethylmethacrylat und Polymethylmethacrylat-Methylacrylatcopolymere bewährt. Insbesondere diese organischen Polymere lassen sich erfolgreich mit Breitbandmikrobiziden imprägnieren und haben sich in der Praxis durchaus bewährt; vgl. Wahlig und Buchholz, Chirurg 43, S. 441-445(1972).

- 15 Besondere Beachtung haben in der letzten Zeit auch gesinterte Hydroxylapatite bzw. Tricalciumphosphate erlangt, die je nach dem Grad ihrer Makroporosität und Mikroporosität mehr oder weniger gut mit der Knochensubstanz verwachsen bzw. sogar vom Knochen resorbiert werden; vgl. Peelen, Rejda und de Groot, Ceramurgia International, 20 Vol 4, N. 2, 1978, Seite 71 sowie de Groot, Biomaterials 1980, Vol. 1, Seite 47. Mit zunehmender Porosität wächst auch die Abbaubarkeit dieses Materials, jedoch sinkt in gleichem Maße die mechanische Stabilität.

- 25 Es ist auch schon vorgeschlagen worden, aus einem Matrixmaterial aus resorbierbaren gesinterten Calciumphosphaten, die aus Calciumoxid und P_2O_5 in einem Mengenverhältnis von 5:1 bis 2:1 zusammengesetzt sind und einem Antibiotikum ein Depot gesteuerter Pharmakaabgabekinetik herzustellen. Für die praktische Applikation wurde weiter vorgeschlagen, 30 die so erhaltenen Pulver mit Hilfsstoffen zu überziehen oder mikrozuverkapseln. Diese Materialien haben aber bisher keinen Eingang in die Praxis gefunden.

Ein großer Nachteil aller bisherigen Materialien für Knochenimplantate besteht darin, daß ein relativ hoher Prozentsatz früher oder später zu Infektionen führt, die meistens sogar als Mißerfolge der Implantation anzusprechen sind.

Das Imprägnieren der Materialien für Knochenimplantate mit Breitbandmikrobioziden, insbesondere mit geeigneten Antibiotika, führt stets nur für eine gewisse Zeit zum Erfolg, da danach die vorhandenen und freigegebenen Mengen des Wirkstoffes so stark absinken, daß sie keine Wirkung mehr entfalten können. Restinfektionsherde oder spätere Sekundärinfektionen über den Blutkreislauf können dann an den Nahtstellen zwischen Implantat und Knochen zu Infektionen und Entzündungen führen, die meist den Erfolg der Implantation völlig infrage stellen. Auch bei Verwendung von Kugelketten organischer Polymerer, welche erhebliche Mengen Antibiotika enthalten, müssen diese nach einiger Zeit operativ entfernt werden, was mit einem nicht unerheblichen Risiko der Komplikation und Reinfektion verbunden ist.

Die Erfindung hat sich die Aufgabe gestellt, die Langzeitverträglichkeit von Knochenimplantaten zu verbessern und die Wahrscheinlichkeit von früher oder später auftretenden Komplikationen erheblich zu vermindern. Sie hat sich weiterhin die Aufgabe gestellt, die Anwendungsmöglichkeiten bisher bekannter Materialien zu verbreitern und ihre Eigenschaften zu optimieren.

Diese Aufgabe wird gelöst durch ein Material für Kunststoffimplantate, insbesondere aus Polymethylmethacrylat, Polymethylmethacrylat-Methylacrylatcopolymeren oder Tricalciumphosphatceramik mit mikroporöser und makroporöser Struktur, welches ggf. mit einem Breitbandmikrobiozid

imprägniert ist und dadurch gekennzeichnet ist, daß es zusätzlich eine Silberverbindung enthält.

- Die oligodynamische antibakterielle Wirkung von metallischem Silber und Silbersalzen ist seit alters her bekannt, obwohl der genaue Mechanismus der Wirksamkeit bis heute nicht oder nur unvollständig aufgeklärt ist. Man hat auch schon Implantate aus metallischem Silber verwendet, die sich jedoch wegen der mangelnden mechanischen Festigkeit des Silbers nicht ausreichend bewährt haben und heute kaum noch zur Anwendung kommen. Die vorliegende Erfindung kombiniert erstmals die Vorteile bekannter Materialien für Knochenimplantate mit der oligodynamischen antibakteriellen Wirkung von Silber und Silbersalzen; wobei diese erfindungsgemäß langfristig zur Wirkung kommt und daher insbesondere zur Vermeidung von Spätkomplikationen geeignet ist. Ein weiterer Vorteil des erfindungsgemäßen Zusatzes von Silbersalzen ist die geringe Toxizität, die im Gegensatz zu anderen toxischen Schwermetallen keine Sekundärschäden erwarten läßt.
- Bei der Verwendung von organischen Polymeren wie Polymethylmethacrylat oder Polymethylmethacrylat oder Polymethylmethacrylat-Methylacrylatcopolymeren können diese in üblicher Weise zusätzlich mit einem Breitbandmikrobiozid, beispielsweise einem geeigneten Antibiotikum wie Gentamycin imprägniert sein. Nachdem die Wirkung dieses Antibiotikums abklingt, bleibt jedoch die langfristige antimikrobielle Wirkung des Silbers erhalten. Diese Materialien können daher ohne Komplikationen länger oder sogar permanent im Knochen bleiben. Ein weiterer Vorteil des erfindungsgemäßen Zusatzes von Silbersalzen zu diesen organischen Polymeren ist die gute Erkennbarkeit im Röntgenbild, so daß es nicht mehr erforderlich ist, zusätzlich ein Röntgenkontrastmittel, wie Zirkonium

- 7 -

- dioxid, zuzugeben. Im Gegensatz zum Zirkoniumdioxid führt der Zusatz eines Silbersalzes, wie Silbersulfat, zu keiner merklichen Verschlechterung der mechanischen Eigenschaften der Polymeren. Ein derartiges Material ist deshalb ausgezeichnet geeignet, als schnellhärtender Kunststoff Endoprothesen einzuzementieren.

- Bei Verwendung von Tricalciumphosphat führt der erfindungsgemäße Zusatz von Silberverbindungen zu einer Reihe überraschender, äußerst wertvoller Vorteile. So wird beispielsweise durch die langsame Durchdringung und Resorption dieses knochenähnlichen Materials auch über längere Zeit immer wieder neues Silber freigesetzt, so daß gerade die kritische Nahtstelle zwischen Implantat und Knochen stets mit einer ausreichenden Konzentration an desinfizierendem Silber ausgestattet ist. Weiterhin wurde festgestellt, daß Tricalciumphosphat beim Verschmelzen mit Silberphosphat trotz Beibehaltung seiner steuerbaren, einstellbaren Mikroporosität und Makroporosität mechanisch wesentlich widerstandsfähiger wird und daher auch dort in mikroporöser Form eingesetzt werden kann, wo bisher aus mechanischen Gründen nur wesentlich höher gebrannte und daher nicht mehr mikroporös resorbierbare Tricalciumphosphate eingesetzt werden konnten.

- Als Silberverbindungen kommen prinzipiell alle unter den Reaktionsbedingungen brauchbaren Silbersalze infrage, insbesondere Silberchlorid, Silbersulfat und Silberphosphat. In Fällen, wo die Farbe des Materials unerheblich ist, können prinzipiell auch Silberoxid und Silberpulver zur Anwendung kommen. In den Fällen, in denen das Material bei hohen Temperaturen gebrannt wird, kann das Silber selbstverständlich auch in Form von Silbernitrat oder Silberacetat zugefügt werden. Es ist anzunehmen, daß diese Silbersalze während des Brennvorganges sich zersetzen und die Silberkationen mehr oder weniger gleichmäßig in das Kristallgitter des Tricalciumphosphats mit eingebaut werden.

Insbesondere bei Verwendung von Silberphosphat findet dieser Einbau ohne große weitere Störungen des Kristallaufbaus statt. Trotzdem führt der Einbau von Silberkationen anstelle von Calciumkationen im Phosphatgitter zu einer derartigen Veränderung, daß die erhaltenen Produkte
5 auch im porösen Zustand mechanisch wesentlich fester und widerstandsfähiger sind als silberfreie Tricalciumphosphate. An dieser Stelle sei erwähnt, daß Tricalciumphosphate im Sinne dieser Erfindung all die Produkte sind,
10 bei denen das stöchiometrische Verhältnis zwischen Calciumoxid und P_2O_5 etwa 3:1 ist. Abweichungen nach unten und nach oben führen ebenfalls noch zu physiologisch verträglichen, mechanisch brauchbaren und vom Körper resorbierbaren Produkten.

15 Die erfindungsgemäßen Materialien für Knochenimplantate aus Tricalciumphosphatceramik werden vorzugsweise aus einem entsprechenden Tricalciumphosphatpulver, einem Silbersalz und üblichen Zusätzen zur Steuerung der Mikro- und Makroporosität homogen vermischt und dann verformt.
20 Zu den üblichen Zusätzen der Steuerung der Porosität gehören Wasser oder auch Wasserstoffperoxid. Vorzugsweise werden hier Mengen von 1 bis 3 % dem Pulver beigemischt, wodurch es zur Ausbildung der größeren und kleineren Poren kommt. Bei einer bevorzugten Ausführungsform wird
25 dieses Tricalciumphosphatpulver zusammen mit den Zusätzen granuliert. Besonders bewährt hat sich ein Tellergranuliergerät, mit welchem zum Brennen geeignete ausreichend stabile und dennoch lockere Granulen herstellen lassen. Prinzipiell sind aber auch andere Granulationsverfahren wie Wirbelschichtgranulationsverfahren erfindungsgemäß
30 einsetzbar.

Bei einer weiteren bevorzugten Ausführungsform werden das Tricalciumphosphatpulver zusammen mit den Zusätzen nach

dem Schlickergußverfahren verformt. Nach der Verformung wird in an sich bekannter Weise gebrannt, wobei Temperaturen zwischen 950 und 1400°C infrage kommen. Insbesondere, wenn man jedoch hochresorbierbare, mikroporöse Materialien erhalten will, darf die Brenntemperatur 1100°C nicht wesentlich überschreiten. Bei Verwendung von Silberphosphat, insbesondere in Mengen von bis 50 Gewichtsteilen, erhält man bei 1100°C bereits mechanisch außerordentlich stabile und dennoch mikroporöse und leicht resorbierbare Materialien.

In analoger Weise wie bei den polymeren Kunststoffen lassen sich die geformten und gebrannten Tricalciumphosphatkeramiken zusätzlich mit einem Breitbandmikrobiozid, oder einem geeigneten Antibiotikum imprägnieren. Um die Depotwirkung dieses Breitbandmikrobiozids zu verbessern, kann man gewünschtenfalls die fertigen Körper ein- oder mehrfach mit einem oder mehreren gewebeverträglichen, biologisch abbaubaren Polymerüberzügen versehen, wodurch sich die Freigabe des Mikrobiozids verlangsamt. Für diese Überzüge kommen prinzipiell Überzüge aus polymeren Dextranen oder auch verträglichen Cellulosederivaten, Polyvinylpyrrolidon und Polyglykolsäure infrage.

Der Zusatz eines Breitbandmikrobiozids, insbesondere eines Antibiotikums ist stets dann zu empfehlen, wenn es sich bereits um infizierte Knochen handelt. Jedoch auch bei Knochenimplantaten, die noch nicht infiziert sind, empfiehlt sich dieser Zusatz als vorbeugende Maßnahme.

Eine weitere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht darin, herkömmliche und mechanisch sehr stark strapazierfähige Endoprothesen mit dem erfindungsgemäßen Material fest zu überziehen und hierdurch die hohe mecha-

19-03-81

3110681

- 10 -

nische Stabilität eines Metallkerns mit der guten Langzeitverträglichkeit des erfindungsgemäßen Materials zu kombinieren.

- 5 In den nachfolgenden Beispielen sind einige Ausführungsformen des erfindungsgemäßen Materials sowie die Verfahren zu seiner Herstellung näher erläutert.

Beispiel 1

- Handelsübliches Tricalciumphosphat (Best.-Nr. 2143 Merck) mit einer Korngröße von etwa 1 bis 2 μ wird durch Zusatz von Wasser oder 1 bis 3%igem wässrigen Wasserstoffperoxid-
- 10 lösungen auf einem Tellergranuliergerät granuliert. Das verwendete Tellergranuliergerät hatte einen Tellerdurchmesser von 35 cm, einen Tellerrand von 7 cm, eine Neigung der Achse von 45°, eine Umdrehungsgeschwindigkeit von 45
- 15 Umdrehungen pro Minute und einen Materialdurchsatz von ca. 2 kg pro Std. Die Flüssigkeitsbeimengung beträgt ca. 30 Gew.-% des Pulvermaterials. Es werden etwa 500 g des Pulvers vorab durch einen gerührten Schütteltrichter mit etwa der doppelten Menge Flüssigkeit versehen, wobei die Flüssig-
- 20 keit über eine Sprühpistole aufgegeben wird. Bereits nach einigen Minuten bildet sich das erste brauchbare Granulat. Es wird anschließend kontinuierlich weiter Pulver und Flüssigkeit aufgegeben und kontinuierlich Granulat entnommen. Sofern ein kleineres Granulat gewünscht wird, können die
- 25 Granulen bei beliebiger Größe mit einem Löffel aus dem fließenden Verfahren herausgenommen werden. Bei Verwendung von Wasser mit Zimmertemperatur erhält man ein Granulat mit einer Porosität von etwa 60 %. Durch Zusatz von H_2O_2 wird die Porosität gesteigert. Zur Herstellung von Granu-
- 30 latsen mit einem Gehalt an Silbersalzen wird das entsprechende Silbersalz dem Ausgangsmaterial zugesetzt und homogen vermischt.

Die so erhaltenen Granulen sind stabil genug, durch Sieben in Fraktionen verschiedener Größe aufgetrennt zu werden. Zu feinkörnige Granulate können erneut dem Granulierprozeß zugeführt werden. Zu große Korngrößen können nach entsprechender Zerkleinerung in das Granulierungsverfahren zurückgeführt werden. Der Zusatz verschiedener Mengen verschiedener Silbersalze hat praktisch keinen Einfluß auf das Granulierungsverfahren und die Eigenschaften der Granulate.

Die fertigen Granulate werden anschließend gebrannt. Hierbei sind Temperaturen von 950 bis 1400°C geeignet. Die besten Ergebnisse werden erhalten, wenn die Granulate bei etwa 1100°C eine Stunde gebrannt werden. Solche Granulate sind mechanisch ausreichend fest, gut resorbierbar und geeignet, ausreichende Mengen eines Mikrobiozids oder Antibiotikums aufzunehmen. Insbesondere bei Zusatz von Silberphosphat in Mengen von 10 bis 50 Gewichtsteilen Silberphosphat sind mechanisch wesentlich stabiler als silberfreie Granulate und Granulate mit geringem Silbergehalt. Die mechanische Stabilität hat keinen merklichen Einfluß auf die Resorbierbarkeit und Porosität.

Beispiel 2

Ein gemäß Beispiel 1 gewonnenes Granulat wird im Wirbelstromverfahren mit einer Lösung von Gentamycin besprüht und mit warmer Luft (ca. 50°C) getrocknet. Bei einer Porosität von ca. 50 % kann ein Gehalt an Antibiotikum-trockensubstanz bis zu 30 % des Keramikausgangsgewichtes erreicht werden. Analoge Ergebnisse werden mit anderen Antibiotika erzielt.

Beispiel 3

- Ein gemäß Beispiel 2 hergestelltes, mit einem Antibiotikum imprägniertes Granulat wird dragiert mit einer 5%igen wässrigen Lösung von Polyvinylpyrrolidon, Molekulargewicht 70.000. Analoge Ergebnisse werden erzielt mit einer 3%igen wässrigen Lösung von Dextran, Molekulargewicht größer als 100.000 und Polyglykolsäure gelöst in Hexafluorazeton oder Hexafluorisopropanol. Die so erhaltenen granulierten und imprägnierten Granulate sind für den Chirurgen leicht handhabbar. Als Antibiotikum wird jeweils dasjenige ausgesucht, welches aufgrund der vorher geprüften Resistenzlage optimal erscheint. Wegen der Resorbierbarkeit des Keramikmaterials muß dieses Material nicht später wieder entfernt werden. Es weist sofortige, mittelfristige und langfristige antiinfektiöse Eigenschaften auf. Es ist geeignet, auch bei zweit- und drittgradig offenen Frakturen die durchgeführte Osteosynthese durch Applikation dieses Granulats zu unterstützen und vor drohenden Infektionen und posttraumatischer Osteomyelitis zu schützen. Es ist kein Sekundäreingriff erforderlich und es ist nicht erforderlich, an einem anderen Ort körpereigenes Knochenmaterial zu entnehmen.

Beispiel 4

- 33,8 g eines handelsüblichen Methylmethacrylat-Methylacrylatcopolymeren (Palacos K der Firma Kulzer und Co. GmbH) werden mit 3 g Silbersulfat und 2 g eines kleinemolekularen Antibiotikums gemischt. Diese Pulvermischung wird am Operationstisch mit 18,4 g Methylmethacrylatmonomeren versetzt und ergibt so einen Knochenzement ausreichender Festigkeit. Aufgrund der Silbersulfatzumischung ergibt dieser Zement einen deutlichen Röntgen-

19-03-51

3110681

- 13 -

schatten. Er ist außerdem antiinfektiös wirksam. Während die Antibiotikawirkung bereits nach Wochen und Monaten abklingt, ist durch den Zusatz des Silbersulfates eine jahrelange antiinfektiöse Wirkung an der Oberfläche des Knochenzementes zu erwarten. Die befürchtete hämatogene Keimbesiedlung und somit Lockerung des Implantates tritt somit nicht auf. Analoge Ergebnisse erhält man bei Variation des Gehaltes an Silbersalz und Antibiotikum. Bei zu hoher Dosierung der Zusätze ist jedoch zu befürchten, daß das ausgehärtete Polymere einen Teil seiner mechanischen Stabilität verliert.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.